

**MAGENSEKRETION
UND MAGENSCHLEIMHAUTVERÄNDERUNGEN
BEI EXPERIMENTELLER AKUTER PANKREATITIS**

von

Dietmar Steffke

aus

Stachenwald

1979



Aus der Chirurgischen Klinik
des Stadtkrankenhauses Hof/Saale
Chefarzt: Professor Dr. Willi Dreßler

MAGENSEKRETION UND MAGENSCHLEIMHAUTVERÄNDERUNGEN BEI EXPERIMENTELLER AKUTER PANKREATITIS

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Dietmar Steffke
aus
Stachenwald

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. W. Dreßler

Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.1979

Meinen lieben Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546222_0043

INHALTSVERZEICHNIS

A	Einleitung	Seite
I	Problem der akuten Magenschleimhautläsionen als postoperative Komplikation	1
II	Derzeitiger Stand der Prophylaxe	1
III	Der Begriff des Stress	2
IV	Entstehungstheorien der stress-bedingten Läsionen der Magenschleimhaut	2
	1.) Das Denkmodell "Ulcuswaage"	3
	2.) Die Störung ihres Gleichgewichtes durch	
	a) Änderungen der Schleimhautdurchblutung	3
	b) Änderung der peptischen Aktivität des Mageninhaltes	5
V	Eigene Untersuchungen - Problemstellung	7
B	Material und Methodik	
I	Versuchsmaterial	9
II	Erzeugung der Pankreatitis	9
III	Untersuchungen	10
	1.) Blut und Blutkreislauf	10
	2.) Magensekretion	11
	3.) Magenschleimhautveränderungen	11

C	E r g e b n i s s e	Seite
I	Überlebenszeit	12
II	Blut und Blutkreislauf	13
	1.) Pulsfrequenz	13
	2.) arterieller Blutdruck	14
	3.) zirkulierendes Blutvolumen	14
	4.) Hämatokrit	15
III	Magensekretion	17
	1.) Magensaftmenge	17
	2.) pH-Wert	19
	3.) Titrationsergebnisse	21
	a) Konzentration der freien Salzsäure	21
	b) Sekretionsleistung an freier Salzsäure	23
	c) Gesamtsäure-Konzentration	25
	d) Gesamtsäure-Sekretionsleistung	28
	4.) Statistische Auswertung der Sekretionsergebnisse	30
	a) Magensaftmenge	32
	b) Gesamtsäure-Konzentration	33
	c) Gesamtsäure-Sekretionsleistung	35
IV	Magenschleimhautveränderungen	37
	1.) Klassifizierung der Schwere der Läsionen	37
	2.) Schleimhautläsionen und Überlebenszeit	38
	3.) Schleimhautläsionen und Hämatokrit	38
	4.) Schleimhautläsionen und Magensekretion (statistische Auswertung)	39

D D i s k u s s i o n d e r E r g e b n i s s e

	Seite
I B l u t u n d B l u t k r e i s l a u f	42
II M a g e n s e k r e t i o n	43
III M a g e n s c h l e i m h a u t v e r ä n d e r u n g e n	44
E Z u s a m m e n f a s s u n g	48
F L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	51

In den letzten Jahren häufen sich im internationalen Schrifttum die Berichte über das Auftreten von akuten Schleimhautläsionen im Magen-Darm-Kanal als Komplikation verschiedener chirurgischer Erkrankungen. Besonders im Anschluß an größere operative Eingriffe werden sie beobachtet (KONRAD und WEDELL 1964; SCHATTENFROH 1966; MÜLLER, SAILER, KREMER 1967; SPIRGI und ROSETTI 1968; JENNY, TRÄBERT, BIRCHER, AKOVBIANTZ 1968; KOLIG und JUNGHANS 1968; KONRAD und BERNDT 1970).

Aufgrund von endoskopischen Untersuchungen weiß man heute, daß nur wenige zu klinischen Symptomen führen (Blutung, Perforation). Der weitaus größere Teil bleibt klinisch stumm (MENGUY 1976).

Wie wichtig die Kenntnis dieses Krankheitsbildes ist, beweist die hohe Mortalität. JENNY und Mitarbeiter berichten über eine Sterblichkeitsquote von 70 % bei 22 Fällen, KOLIG und JUNGHANS sogar von über 90 % bei 110 Fällen.

Dementsprechend bemüht man sich auch weltweit um eine zuverlässige Prophylaxe. In letzter Zeit haben besonders Versuche mit Wachstumshormonen (SELECTA 1975), mit Vitamin A (v. GERSTENBERGK, BÜSING, SEUFERT, DOERTENBACH, HOTTENROTT 1976) und mit dem H₂-Antihistaminikum Metiamid (MAC DONALD, STEELE, BOTTOMLEY 1976) Aufsehen erregt. Besonders die letztgenannte Substanz scheint die in sie gesetzten Erwartungen zu erfüllen.

Schon Mitte des letzten Jahrhunderts war dieses Krankheitsbild bekannt. CURLING fiel 1842 das Zusammentreffen von Verbrennung und gastrointestinalen Ulzerationen auf. 1867 beschrieb BILLROTH das akute Auftreten ausgedehnter Ulzerationen der Magen- und Duodenalschleimhaut als Komplikation nach einem chirurgischen Eingriff.

Inzwischen kennt man viele Situationen, die als auslösende Faktoren in Frage kommen: Operationen, Unfälle, Verbrennungen, Sauerstoffmangel, Schockzustände aller Art, psychische Traumen, um nur die wichtigsten zu nennen. SEIYE (1950) hat dafür den Begriff " Stress " geprägt. Er versteht darunter alle extremen Belastungen des Organismus, die bis an die Grenzen des Physiologischen gehen oder sie überschreiten (REIN, SCHNEIDER 1960).

Daher spricht man auch von stress - bedingten Schleimhautläsionen im Gastrointestinaltrakt. Man unterscheidet dabei zwischen einfachen Blutungen in die Mucosa, den sog. hämorrhagischen Erosionen (das sind Schleimhautdefekte, welche die Muscularis mucosae nicht durchbrechen) und echten Ulcera, die diese Grenze überschreiten.

Die hämorrhagische Erosion kann als direkter Vorläufer eines Ulcus angesehen werden, wie das ROKITSKY (1842) schon Mitte des 19. Jahrhunderts ausgesprochen hat. 1942 beobachtete MERKEL bei seinen Versuchen an Meerschweinchen " eine lückenlose Reihe histologischer Bilder von erster Histaminwirkung über die frische Erosion, den hämorrhagischen Infarkt, das akute, auch akut perforierte Ulcus bis zum chronischen Magengeschwür mit erheblich bindegeweblich-schwieleriger Reaktion und Spätperforation".

Eine Vielzahl von Entstehungstheorien wurde im Verlauf der Ulcusforschung aufgestellt und zum Teil wieder verworfen. Heute noch geht der Streit darüber weiter, welche pathogenetischen Mechanismen im Endeffekt ausschlaggebend sind.

So konnte HARKINS 1938 nicht weniger als 28 verschiedene Theorien der Entstehung des sog. Curling-Ulcus anführen, einer gelegentlich nach schweren Verbrennungen auftretenden Ulcusform. Der größte Teil seiner Theorien konnte inzwischen widerlegt werden.

Man sieht heute die Ursache der Schleimhautläsionen in einer Störung des Gleichgewichtes zwischen den A g g r e s s i v - und den D e f e n s i v m e c h a n i s m e n des Magens. Damit faßt man mehrere Faktoren zusammen, die das vom chronischen Ulcus her bekannte Bild der " U l c u s w a a g e " ergeben (SHAY, SUN 1966; RUPPIN 1977).

Zu den D e f e n s i v m e c h a n i s m e n gehören der produzierte Schleim, die Widerstandskraft der Schleimhaut, die lokale Durchblutung und verschiedene Rückkoppelungssysteme.

In der Waagschale der A g g r e s s i v m e c h a n i s m e n finden sich im wesentlichen die Salzsäure- und Pepsinsekretion des Magens, nervöse und humorale Stimulation, Umfang der Belegzellmasse und exogene Schleimhautschädigungen.

Im Mittelpunkt dieses Denkmodelles steht auf der einen Seite die D u r c h b l u t u n g der Schleimhaut, auf der anderen die p e p t i s c h e A k t i v i t ä t des Mageninhaltes. Letztere wird im Zentrum unserer Arbeit stehen. Zunächst soll jedoch auf die Durchblutung näher eingegangen werden.

A S c h l e i m h a u t d u r c h b l u t u n g

Was die Veränderungen der Schleimhautdurchblutung im Schock betrifft, so sind viele Einzelheiten bekannt. Nach SANDRITTER und LASCH (1967) treten sofort Gegenregulationen im Organismus auf, sobald im beginnenden Schock die Auswurfleistung des Herzens und der Blutdruck zu sinken beginnen. Diese ersten Gegenregulationen bestehen in einer Tachykardie und einer Vasokonstriktion im Bereich der peripheren Arteriolen.

Durch die Gefäßengstellung kommt es in den betroffenen Organen zunächst zu einer V e r m i n d e r u n g des S a u e r s t o f f a n g e b o t e s . So werden die Zellen mehr und mehr zum anaeroben Stoffwechsel gezwungen. Dabei fallen vermehrt s a u r e S t o f f w e c h s e l p r o - d u k t e an, besonders Milchsäure. Zusammen mit anderen lokal entstehenden Substanzen bewirken sie, daß der Tonus der präkapillären Sphinktermuskulatur abnimmt. Die Folge davon ist ein Einströmen von Blut in Kapillaren und Venolen und eine Transsudation in das Gewebe. Daraus resultieren eine Hämokonzentration und Zunahme der Blutviskosität in den Gefäßen und ein interstitielles Ödem außerhalb der Gefäße.

Diesen Ausführungen ist zu entnehmen, daß die durch den Blutdruckabfall bedingte V e r m i n d e r u n g d e r S a u e r s t o f f z u f u h r zusätzlich noch durch lokale Veränderungen verstärkt wird (Gewebsazidose, Gefäßtonusänderungen, Hämokonzentration, interstitielles Ödem). Zusätzlich kommt es auch noch zu V e r ä n d e r u n g e n i m G e r i n n u n g s s t a t u s : Zeitweise ist dabei eine Hyperkoagulabilität mit Ausfällung von Fibrin festzustellen (TURPINI und STEFANINI 1959; ROBB 1963; BERGENTZ 1967).

Alle Faktoren führen im Zusammenwirken zu lokaler I s c h ä m i e und H y p o x i e . Dadurch wird einerseits die Widerstandskraft der Zellen beeinträchtigt (SHERMAN und PALMER 1963). Andererseits sind die Zellen nicht mehr in der Lage, ihre protektive Funktion in Form der Schleimproduktion ausreichend auszuüben (GOLDMAN und ROSOFF 1968).

Jede Schocksituation beeinträchtigt somit die Defensivmechanismen der Magenschleimhaut in zweifacher Weise. Auch bei den Patienten mit postoperativen Schleimhautläsionen läßt sich vielfach ein vorübergehender Blutdruckabfall, also ein Schockzustand feststellen (KOLIG und JUNGHANNS 1968; WENSE 1968).

B P e p t i s c h e A k t i v i t ä t

Neben einer Störung der Mikrozirkulation wird häufig einer gesteigerten peptischen Aktivität des Magensaftes die Schuld für das Auftreten von Schleimhautläsionen gegeben. Sie wird im Mittelpunkt unserer Untersuchungen stehen.

Veröffentlichungen über Untersuchungen der Sekretionsverhältnisse im Schock und in schockähnlichen Zuständen sind spärlich und darüber hinaus sehr widersprüchlich.

So berichten SANDRITTER und LASCH (1967) von einer Abnahme der Magensekretion im Schock, im Rahmen einer allgemeinen Flüssigkeitseinsparung des Organismus.

Keine wesentlichen Änderungen der Sekretionsleistung fanden WILSON (1935) und NECHELES und OLSON (1942) bei Verbrennungsversuchen.

Mehr Autoren stellten eine Steigerung der Magensekretion bei entsprechenden Untersuchungen fest. Diese soll durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden:

1.) Z e n t r a l - n e r v ö s e A u s l ö s u n g :

CUSHING (1932) fand, daß eine Reizung hypothalamischer Zentren über die Vaguskerne zu Hypersekretion und außerdem noch zu Hypermotilität und Hypertonie des Magens führen. Im Gefolge entwickelten sich rasch erosive Läsionen der Magenschleimhaut. Auch im Schock besteht eine derartige vagale Überaktivität. GOLDMAN und ROSOFF (1968) messen ihr besondere Bedeutung zu.

Die gestörte Magenmotilität kann für sich allein die Entstehung von sog. D e h n u n g s g e s c h w ü r e n erklären (SCHATTENFROH 1966).

2.) H o r m o n a l e A u s l ö s u n g :

Nach GRAY und Mitarbeitern (1953) werden Säure- und Pepsinanstieg in Stress-Situationen auf hormonalem Weg ausgelöst. Über das H y p o p h y s e n - N e b e n - n i e r e n r i n d e n - S y s t e m kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von G l u c o c o r t i c o i d e n . Sie steigern die Säuresekretion des Magens. Der gleiche Effekt ist bei längerer Corticoid- Medikation und auch bei längerer ACTH- Gabe zu bemerken (GRAY und Mitarbeiter 1951).

Glucocorticoide verändern auch die Schleimproduktion. Neben einer V e r m i n d e r u n g d e s M a g e n - s c h l e i m e s fanden MENGUY und MASTERS (1963) eine q u a l i t a t i v e V e r ä n d e r u n g . Ein hoher Blutgehalt an endogen gebildetem Cortison, wie er etwa im Schock auftritt, kann nach Ansicht dieser Autoren ohne weiteres in der Lage sein, diesen depressiven Effekt bei der Schleimbildung hervorzurufen.

Die qualitativen Veränderungen des Magenschleimes stellt in letzter Zeit besonders KUHN (1974) heraus. Der Schleim ist aufgrund von chemischen Veränderungen minderwertig und deshalb nicht in der Lage, Säure und Pepsin ausreichend zu neutralisieren. Der gleiche Autor weist übrigens auch darauf hin, daß Medikamente, die als ulcusfördernd bekannt sind, wie Phenylbutazon und Indomethazin, ebenfalls minderwertigen Schleim entstehen lassen.

Die Corticoide bringen also in doppelter Weise die Ulcuswaage aus dem Gleichgewicht, durch Säurestimulation und Schleimdepression. Eine dritte Wirkung der NNR-Hormone darf nicht unerwähnt bleiben. Es ist der Effekt der sog. Mesenchymbremse, der zu einer Hemmung von Heilungsprozessen führt, wie sie bei einer beginnenden Ulcusbildung notwendig wären (X 1965).

3.) Metabolische Auslösung:

Stress-Situationen führen lokal zu einer Freisetzung von Histamin und ähnlichen Stoffen aus den Mastzellen und damit zu einem Anstieg dieser Substanzen im Blut (RÄSÄNEN 1963; SINGH, SHARMA und KAR 1967).

Histamin stimuliert direkt die Säuresekretion und hat eine direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur. Sie ist an den Gefäßen uneinheitlich, führt aber an der Muscularis mucosae und der Muscularis zu einer Kontraktion. Das bedeutet Kompression der Gefäße von außen, damit Verminderung der Durchblutung und Beeinträchtigung der Defensivmechanismen.

Es gibt also eine Reihe von Faktoren, welche die Ulcuswaage aus dem Gleichgewicht bringen können. Unsere Versuche sollten einen Beitrag zur Klärung dieses komplexen Geschehens liefern.

Die vorliegende Arbeit berichtet über Veränderungen an Magenschleimhaut, Magensaftmenge und Säuresekretion bei Hunden, hervorgerufen durch eine experimentell erzeugte Pankreatitis.

Dieses Versuchsmodell wurde gewählt, da die Pankreatitis in vielen Fällen zum Schock führt (ENCKE und Mitarbeiter 1966) und bei klinischen Untersuchungen eine Häufung gastrointestinaler Blutungen bei Pankreatitispatienten festgestellt wurde.

Über 24 Fälle von massiven Gastrointestinalblutungen bei 307 Pankreatitispatienten berichten PAXTON und PAYNE (1948). HALLER, PENA und DARGAN (1966) behandelten zwei Patienten, bei denen es im Gefolge einer akuten hämorrhagischen Pankreatitis immer wieder zu Schleimhautblutungen im Magen kam. MARKS, BANK, LOUW und FARMAN (1967) fanden bei etwa einem Fünftel von 529 Pankreatitispatienten Gastrointestinalblutungen oder röntgenologisch gesicherte Ulcerationen. Nach STASTNA und BEJBLOVA (1968) treten die Schleimhautschäden bevorzugt bei erstmaliger akuter und rezidivierender akuter Pankreatitis auf.

Da diese Arbeit im Rahmen einer mehrteiligen Studie durchgeführt wurde, sei an dieser Stelle hingewiesen auf die Arbeit von W. RAUH: "Pepsinsekretion und akute Magenschleimhautläsionen bei Hunden mit experimenteller akuter Pankreatitis".

M E T H O D I K

Insgesamt wurden 30 Bastardhunde beiderlei Geschlechtes mit einem Durchschnittsgewicht von 26,4 kg (19 - 33 kg) verwendet. Bei 25 Tieren wurden die Auswirkungen einer akuten Pankreatitis auf Magenschleimhaut und Magensäuresekretion untersucht. Diesem Kollektiv standen fünf Kontrollhunde gegenüber.

Die Pankreatitis wurde nach der von GRÖZINGER (1967) beschriebenen Methode durch Einspritzung von 1 ml/1,5 kg Körpergewicht Lipofundin ⁺), einer 10 %igen Fettemulsion, in den Ductus pancreaticus und anschließende Ligierung desselben erzeugt.

Zur Wirkungsweise des Lipofundin sei kurz folgendes gesagt: Durch die im Pankreassaft in aktiver Form enthaltene Lipase werden die Triglyceride dieser Fettemulsion aufgespalten. Es entstehen freie Fettsäuren. Die daraus resultierende lokale Säuerung hat eine Aktivierung der organeigenen Proteasen zur Folge. Diese sind schließlich für die Autodigestion verantwortlich zu machen (WANKE 1968). Die dadurch entstandene Pankreatitisform entspricht weitgehend der autodigestiv-tryptischen Pankreatitis des Menschen (DOERR und Mitarbeiter 1965).

⁺) Lipofundin: Hersteller: B. BRAUN, Melsungen.

Die erforderliche Laparotomie erfolgte unter sauberen, aber nicht sterilen Bedingungen. Dabei wurde zusätzlich der Pylorus ligiert und eine transösophageale Magensonde bis in das Antrum eingeführt.

Durch wiederholte Injektionen von Pentobarbital ⁺⁾ blieben die vorher über 24 Stunden nüchtern gehaltenen Tiere während des etwa 22-stündigen Experimentes in f l a c h e r N a r k o s e . Die intravenös oder intramuskulär verabreichten Dosen lagen durchschnittlich zwischen 0,5 ml und 1,0 ml pro Stunde.

Mit den fünf K o n t r o l l t i e r e n wurde in gleicher Weise verfahren, nur unterblieben bei ihnen Lipofundininstillation und Pankreasgangligatur, nicht jedoch die Pylorusunterbindung.

F o l g e n d e P a r a m e t e r wurden bestimmt:

I Blut und Blutkreislauf

- 1.) die Pulsfrequenz;
- 2.) der arterielle Blutdruck mit Hilfe eines Quecksilbermanometers, das über einen silikonisierten Plastik-katheter mit einer Femoralarterie verbunden war;

⁺⁾ Nembutal: Hersteller: DEUTSCHE ABBOT, Ingelheim a. Rh.

- 3.) das zirkulierende Blutvolumen mit Hilfe eines Volumetrons der Firma Ames - Atomium, Holland, das mit ¹³¹Jodmarkiertem Albumin arbeitet;
- 4.) der Hämatokrit nach der Methode von WINTROBE (1952).

II Magensekretion

Über den Magenschlauch wurde nach der Pylorusligatur zuerst das Nüchternsekret abgesaugt und verworfen. Anschließend ermittelten wir die Basalsekretion über eine Stunde, und zwar noch vor der Lipofundininstillation in den Pankreasgang. Dann wurde jeweils vierstündig der Mageninhalt abgesaugt, gesammelt und nach Versuchsende auf folgende Werte hin untersucht:

- 1.) M a g e n s a f t m e n g e ; die 4 - Stundenwerte wurden jeweils auf eine Stunde umgerechnet;
- 2.) p H - W e r t mit Oxyphen-pH-Papier;
- 3.) S a l z s ä u r e :
 - a) K o n z e n t r a t i o n der freien HCl und der Gesamtazidität in Milliliter 0,1 N Natronlauge pro 100 ml Magensaft, entsprechend Milliäquivalent pro Liter (mEqu/l).
 - b) S t ü n d l i c h e S ä u r e s e k r e t i o n in Milliäquivalent pro Stunde (mEqu/Std.).
Diese Werte wurden mit Hilfe der Toepfer'schen Titrationsmethode bestimmt (TOEPFER 1894), als Indikatoren dienten Dimethylamidoazobenzol und Phenolphthalein.

III Magenschleimhautveränderungen

Nach frühestens 20 Stunden wurden die Tiere mit einer Überdosis Nembutal getötet und unmittelbar anschließend obduziert. Wir registrierten die makroskopisch sichtbaren S c h l e i m h a u t v e r ä n d e r u n g e n und teilten sie je nach Schweregrad in v i e r G r u p p e n ein:

- G r u p p e 1 : Keine Veränderungen bzw. nur durch die
Magensonde verursachte Läsionen.
- G r u p p e 2 : Leichte Veränderungen, in Form einer
lokalen oder diffusen Rötung.
- G r u p p e 3 : Deutliche Veränderungen, in Form von
Schleimhautblutungen und spritzerförmigen
Blutpunkten, solange sie nur einen Teil
des Magens betrafen oder in geringer Anzahl
vorhanden waren.
- G r u p p e 4 : Massive Läsionen, von zahlreichen Erosionen
bis zur völlig hämorrhagischen Schleimhaut.

Am Ende der Obduktion wurden von verschiedenen Organen
Gewebsproben entnommen und zur histologischen Untersuchung
bereitgestellt (Magen, Duodenum, Ileum, Colon, Leber, Milz,
Pankreas, Nieren, Nebennieren, Herz).

E R G E B N I S S E

I Überlebenszeit:

Von den 25 V e r s u c h s t i e r e n überlebten nur
elf die angestrebte Grenze von 20 Stunden. Die übrigen
14 Hunde starben vorher, einer bereits nach zwei Stunden.

Die K o n t r o l l t i e r e lebten ausnahmslos
länger als 20 Stunden.

II Kreislauf:

1.) Pulsfrequenz

Die Auszählung der Pulsfrequenz bei 23 Pankreatitishunden ergab u n t e r s c h i e d l i c h e E r g e b n i s - s e . Während bei einem Tier keine wesentlichen Schwankungen zu erkennen waren, sank die Frequenz bei sieben Tieren unter den Ausgangswert. 15 Hunde ließen einen Anstieg erkennen, der maximal 94 Schläge pro Minute ausmachte.

Auch bei den K o n t r o l l h u n d e n war keine einheitliche Tendenz festzustellen.

Die Berechnung der M i t t e l w e r t e erbrachte bei den Pankreatitistieren eine e r h ö h t e P u l s - f r e q u e n z bis zur 16. Stunde, dann ein Absinken knapp unter den Ausgangswert (siehe Tabelle).

Bei den K o n t r o l l h u n d e n lagen die Durchschnittswerte anfänglich unter, dann aber leicht über den Basalwert.

In der Tabelle 1 sind diese Mittelwerte aufgeführt.

Die prozentuale Abweichung vom Ausgangswert bei den Versuchshunden ist in der Abbildung 1 graphisch dargestellt.

	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
Versuchstiere	145	149	155	156	153	144
Kontrolltiere	154	146	157	159	161	137

Tabelle 1: Durchschnittliche Pulsfrequenz bei Versuchs- und Kontrolltieren.

2.) Arterieller Blutdruck

Der Blutdruck zeigte bei den meisten Tieren einen stetigen Abfall, wie aus den Durchschnittswerten ersichtlich ist (Tabelle 2 und Abbildung 1).

Auch bei den Kontrollhunden war ein Blutdruckabfall festzustellen, der sich aber nicht so stark bemerkbar machte.

	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
Versuchstiere	145	122	111	99	83	81 mm Hg
Kontrolltiere	150	134	132	125	117	125 mm Hg

Tabelle 2: Blutdruckmittelwerte bei Versuchs- und Kontrolltieren.

3.) Zirkulierendes Blutvolumen

Auch das zirkulierende Blutvolumen fiel und erreichte zu keinem Zeitpunkt mehr das Ausgangsvolumen: Von einem durchschnittlichen Ausgangswert von 2330 ml waren nach 4 Stunden nur noch 90,4 %, nach 8 Stunden 96,2 %, nach 12 Stunden 98,2 %, nach 16 Stunden 90,2 % und nach 20 Stunden 93,5 % vorhanden (Abbildung 1).

Die Kontrolltiere zeigten dagegen nur geringfügige Schwankungen um den Ausgangswert.

Besonders deutlich war die präfinale Blutvolumen einbuße bei den Tieren, die vorzeitig verstarben. Die Durchschnittswerte betrugen hier vier Stunden vor der letzten Messung 92,1 % und bei der letzten Messung nur noch 76,8 % des Ausgangsvolumens dieser Tiere.

4.) Hämatokrit

Die Pankreatitisversuche führten zu einer s p r u n g -
h a f t e n Z u n a h m e d e r B l u t v i s -
k o s i t ä t .

Nach vier Stunden lag der Hämatokrit im Durchschnitt
bereits um 9 % über dem Basalwert und hielt sich
später etwa auf diesem Niveau.

Bei den K o n t r o l l t i e r e n kam es ebenfalls
zu einer Bluteindickung. Sie trat aber im Gegensatz
zur obigen Gruppe nicht sprunghaft auf, sondern ver-
stärkte sich langsam mit der Dauer der Experimente
(Tabelle 3).

	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
Versuchstiere	54,0	63,1	62,1	60,6	62,8	57,6
Kontrolltiere	52,0	-	57,0	-	61,0	-

Tabelle 3: Durchschnittliche Hämatokritwerte bei
Versuchs- und Kontrolltieren.

In der Abbildung 1 ist das Verhalten von Pulsfrequenz, arteriellem Blutdruck, zirkulierendem Blutvolumen und Hämatokrit graphisch dargestellt.

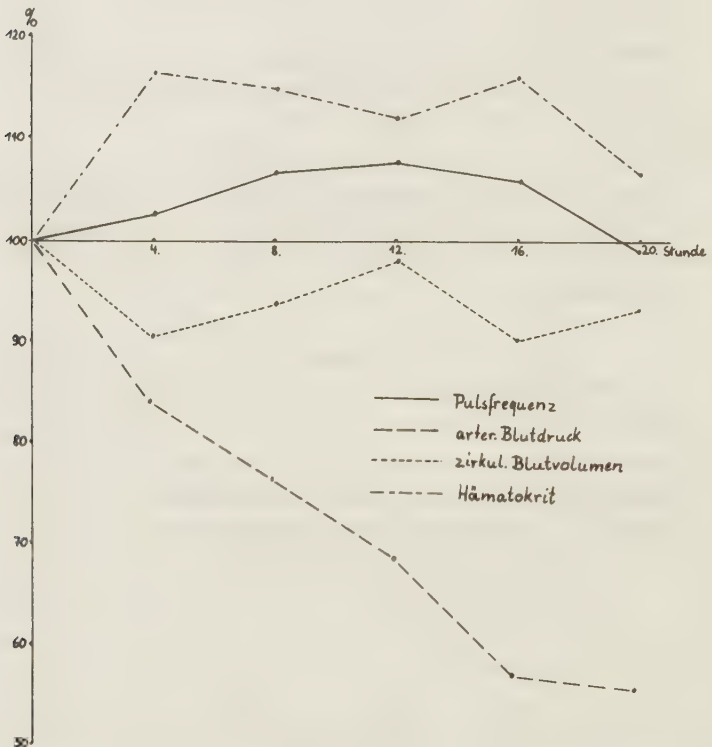


Abbildung 1: Verhalten der Mittelwerte von Pulsfrequenz, arteriellem Blutdruck, zirkulierendem Blutvolumen und Hämatokrit; Darstellung in Prozenten des Basalwertes.

III Magensekretion:

1.) Magensaftmenge

Tabelle 4: Magensaftmenge in ml/Std. bei 25 Versuchs- und 4 Kontrolltieren.

Versuchshund Nr.	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
362	-	20,00	30,00	-	-	-
364	-	12,00	5,00	9,0	-	20,00
365	-	27,00	10,00	-	-	-
367	-	11,00	-	-	19,00	-
369	27,00	-	-	-	-	7,50
371	15,50	2,00	1,00	5,00	2,50	10,00
372	21,00	2,00	5,00	2,50	5,75	11,00
373	13,00	2,00	3,00	0,75	3,75	-
379	25,00	1,25	2,00	-	-	-
381	5,00	9,00	5,00	3,00	-	-
383	3,00	1,25	0,25	0,25	0,25	0,50
385	23,00	11,25	6,25	11,50	-	-
390	9,00	0,25	7,50	1,00	1,75	7,50
392	7,00	1,75	0,50	0,75	0,75	17,00
394	12,00	3,50	0,50	2,00	2,75	4,00
395	1,00	5,00	9,50	3,50	3,00	-
402	23,00	0,50	0,25	2,50	0,50	1,75
404	1,00	2,50	-	-	-	-
414	32,00	0,50	5,50	4,00	12,00	4,25
415	5,00	7,50	2,00	-	-	-
417	10,00	0,75	0,75	1,25	3,00	3,00
418	12,00	0,75	3,75	15,00	-	-
420	11,00	2,50	1,25	1,00	1,00	3,00
422	3,00	2,25	2,00	4,00	2,00	3,00
423	15,00	10,00	7,00	1,00	1,00	6,00
Kontrollhund Nr.						
444	10,00	0,50	1,00	2,00	1,50	2,00
445	25,00	8,00	7,00	3,50	5,00	3,00
446	10,00	3,50	2,00	1,00	2,00	2,00
447	7,00	2,00	4,00	6,00	9,00	7,00

Der über eine Stunde bestimmte Basalwert betrug bei einer Streuung von 1 bis 43 ml im Durchschnitt 13,0 ml. Bei fast allen Tieren sank anschließend die Sekretion. Nach 4 Stunden lag der Mittelwert bei 5,69 ml/Std., nach 8 Stunden bei 4,91 ml/Std., nach 12 Stunden bei 3,78 ml/Std., nach 16 Stunden bei 3,93 ml/Std. und nach 20 Stunden bei 7,04 ml/Std. Der Basalwert wurde also in den folgenden Stunden nie mehr erreicht.

Ein ähnliches Ergebnis lieferten die Kontrollhunde. Auch hier sanken die Durchschnittswerte von 13,0 ml/Std. (Basalsekretion) auf Werte um 3,5 ml/Std. ab.

In der Abbildung 2 sind die Mittelwerte beider Gruppen graphisch dargestellt.

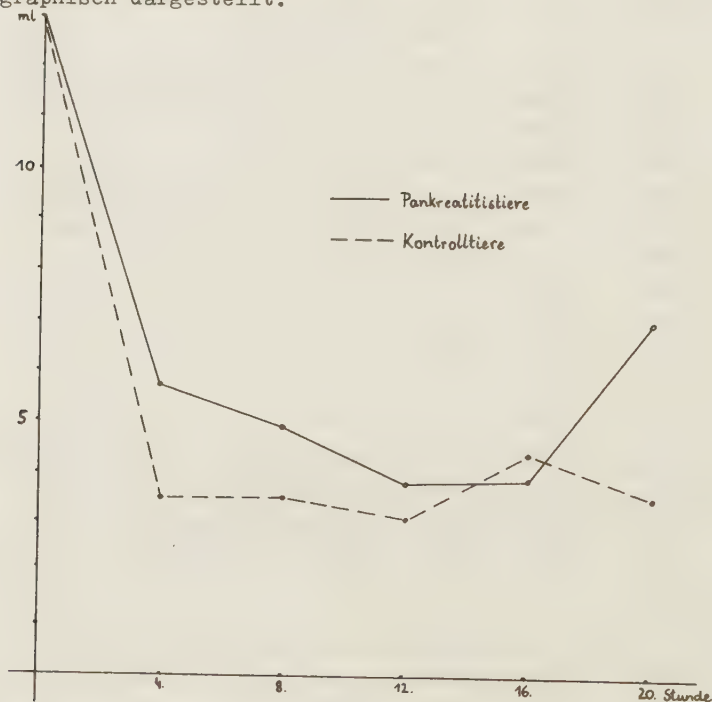


Abbildung 2: Durchschnittliche Magensekretion in ml/Std. bei 25 Versuchs- und 4 Kontrollhunden.

2.) pH-Wert

Tabelle 5: pH-Wert des Magensaftes bei 25 Versuchs-
und 4 Kontrollhunden.

Versuchs- hund Nr.	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
362	-	6,3	6,5	-	-	-
364	-	7,5	7,2	8,3	-	6,9
365	-	4,7	6,6	-	-	-
367	-	6,3	-	-	1,4	-
369	4,5	-	-	-	-	2,0
371	1,5	4,2	5,7	5,0	2,0	1,5
372	1,8	2,1	5,8	2,1	4,0	4,8
373	3,0	2,0	1,5	2,7	2,0	-
379	1,5	3,0	3,0	-	-	-
381	4,5	1,8	1,6	1,8	-	-
383	1,5	4,2	4,4	5,1	6,0	5,7
385	4,0	6,4	7,5	8,0	-	-
390	2,7	6,4	6,5	7,0	6,6	7,0
392	1,4	1,8	3,0	3,0	2,4	4,5
394	5,1	5,4	6,0	5,8	5,0	3,3
395	4,5	1,8	1,5	4,8	5,0	2,0
402	2,1	3,0	5,1	3,9	3,0	2,1
404	4,4	4,8	-	-	-	-
414	2,1	4,4	6,4	6,5	6,2	4,8
415	2,4	6,0	3,8	1,5	-	-
417	4,8	5,4	6,4	6,4	4,4	4,4
418	1,8	5,1	2,1	1,8	-	-
420	1,8	2,1	3,0	4,8	4,0	2,1
422	2,1	7,0	7,4	7,4	6,0	5,8
423	1,5	1,5	5,1	3,5	4,4	2,0

Kontroll-
hund Nr.

444	6,3	6,3	4,7	2,1	2,1	4,8
445	4,8	3,0	2,1	1,6	2,8	2,8
446	7,0	7,0	7,0	6,4	5,8	5,1
447	2,1	4,0	5,8	5,1	3,3	4,8

Im Mittel sank bei den Versuchstieren der Säuregehalt des Magensaftes, erkennbar an einer Verschiebung des pH-Wertes zum Neutralpunkt hin. Nur bei Versuchsende erfolgte bei vielen Tieren ein Ansteigen des Säuregrades; der Basalwert wurde allerdings nicht mehr erreicht.

Im Gegensatz dazu zeigten bei den Kontrollhunden die Mittelwerte anfänglich nur geringe pH-Verschiebungen und nach der 8. Stunde sogar eine Zunahme des Säuregrades.

Dieses gegenteilige Verhalten ist in der Abbildung 3 dargestellt.

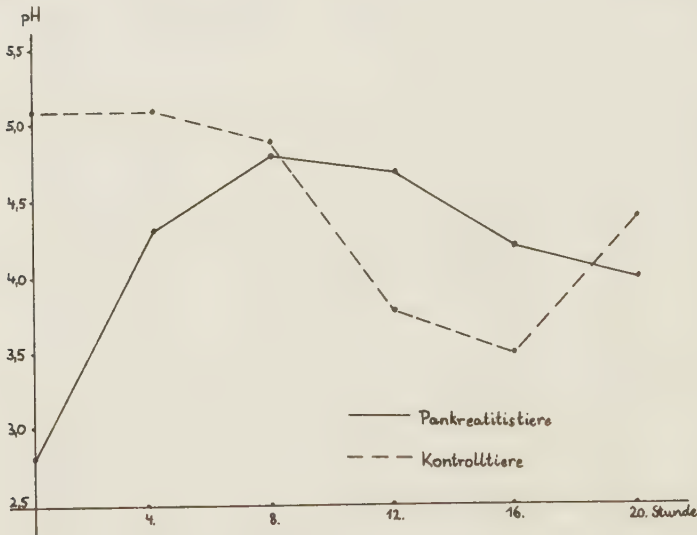


Abbildung 3: Durchschnittlicher pH-Wert des Magensaftes bei 25 Versuchs- und 4 Kontrollhunden.

3.) Säurebestimmung durch Titration

a) Konzentration der sog. freien Salzsäure

Tabelle 6: Konzentration der sog. freien HCl in mEqu/l
bei 25 Versuchs- und 4 Kontrollhunden.

Versuchs- hund Nr.	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
362	-	-10,0	-12,0	-	-	-
364	-	-20,0	-44,0	-36,0	-	-23,0
365	-	-10,0	-54,0	-	-	-
367	-	-25,0	-	-	6,0	-
369	10,0	-	-	-	-	22,0
371	39,0	-6,0	-	-22,0	15,0	30,0
372	26,0	14,0	-12,0	25,0	-10,0	-28,0
373	-4,0	8,0	30,0	-	16,0	-
379	40,0	5,0	10,0	-	-	-
381	-5,0	27,5	27,5	20,0	-10,0	-
383	40,0	-2,5	-	-	-	-
385	2,5	-30,0	-25,0	-35,0	-	-
390	5,0	-	-20,0	-10,0	-27,5	-25,0
392	47,5	25,0	2,5	5,0	10,0	-
394	-2,5	-7,5	-	-20,0	-5,0	-
395	-	22,5	30,0	-5,0	-10,0	-
402	12,5	5,0	-	-7,5	-	10,0
404	-5,0	-5,0	-	-	-	-
414	25,0	-	-25,0	-27,5	-15,0	-5,0
415	10,0	-17,5	-7,5	-	-	-
417	-2,5	-4,0	-26,0	-	-10,0	-10,0
418	40,0	-30,0	12,5	22,5	-	-
420	27,5	12,5	5,0	-	-	-
422	15,0	-	-20,0	-20,0	-15,0	-10,0
423	35,0	35,0	-15,0	-	-	20,0

Kontroll-
hund Nr.

444	-15,0	-	-	15,0	15,0	-2,5
445	-2,5	2,5	7,5	30,0	17,5	17,5
446	-15,0	-17,5	-27,5	-25,0	-22,5	-
447	7,5	-5,0	-10,0	-7,5	5,0	2,5

Wie das Ergebnis der pH-Bestimmung vermuten ließ, machte sich in den Versuchen ein deutliches Absinken der Salzsäurekonzentration im Magensaft bemerkbar. So fiel der Mittelwert der freien HCl vom Basalwert 17,8 mEq/l bis auf -8,5 mEq/l, um gegen Versuchsende wieder etwas anzusteigen. Der Ausgangswert wurde jedoch bei weitem nicht wieder erreicht.

Ganz anders verhielten sich die Kontrollhunde, deren mittlerer Basalwert bei -6,3 mEq/l lag. Zwar kam es anfänglich ebenfalls zu einem Absinken, doch nach 12 Stunden war bereits ein deutlicher Anstieg bis in positive Bereiche festzustellen, der sich bis zur 20. Stunde fortsetzte.

Die Mittelwerte der beiden Serien sind in der Tabelle 7 aufgeführt.

	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
Versuchstiere	+17,8	-0,6	-8,0	-8,5	-5,6	-1,9 mEq/l
Kontrolltiere	-6,3	-6,6	-10,0	+3,1	+3,8	+4,2 mEq/l

Tabelle 7: Durchschnittliche Konzentration der freien HCl bei 25 Versuchs- und 4 Kontrollhunden.

b) Sekretionsleistung an freier Salzsäure

Tabelle 8: Sekretionsleistung an freier HCl in mEq/Std
bei 25 Versuchs- und 4 Kontrollhunden.

Versuchs- hund Nr.	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
362	-	-0,200	-0,360	-	-	-
364	-	-0,240	-0,220	-0,324	-	-0,460
365	-	-0,270	-0,540	-	-	-
367	-	-0,275	-	-	0,113	-
369	0,270	-	-	-	-	0,165
371	0,605	-0,012	-	-0,110	0,038	0,400
372	0,546	0,028	-0,060	0,063	-0,038	-0,252
373	-0,052	0,016	0,086	-	0,060	-
379	1,000	0,006	0,020	-	-	-
381	-0,025	0,240	0,138	0,060	-0,140	-
383	0,120	-0,003	-	-	-	-
385	0,058	-0,338	-0,156	-0,201	-	-
390	0,045	-	-0,150	-0,010	-0,048	-0,188
392	0,333	0,041	0,001	0,004	0,008	-
394	-0,030	-0,028	-	-0,040	-0,014	-
395	-	0,113	0,285	-0,018	-0,030	-
402	0,288	0,003	-	-0,019	-	0,018
404	-0,005	-0,013	-	-	-	-
414	0,800	-	-0,138	-0,110	-0,180	-0,021
415	0,050	-0,131	-0,015	-	-	-
417	-0,025	-0,003	-0,019	-	-0,030	-0,030
418	0,480	-0,020	0,047	0,450	-	-
420	0,303	0,031	0,006	-	-	-
422	0,045	-	-0,040	-0,080	-0,030	-0,030
423	0,525	0,350	-0,105	-	-	0,120

Kontroll-
hund Nr.

444	-0,150	-	-	0,030	0,023	-0,005
445	-0,063	0,020	0,053	0,105	0,090	0,057
446	-0,150	-0,036	-0,055	-0,025	-0,045	-
447	0,025	-0,010	-0,004	-0,045	0,044	0,017

Auch die stündliche Sekretionsleistung fiel bei den Pankreatitistieren im Durchschnitt deutlich ab und erreichte zu keinem Zeitpunkt mehr den Ausgangswert. Der tiefste Wert wurde zur 8. Stunde gefunden. Danach kam es wieder zu einem Anstieg auf ein Niveau, das anschließend annähernd gleich blieb.

Bei den Kontrollhunden stieg die Säuremenge kontinuierlich an. Die ursprünglich negativen Werte kletterten bis auf die positive Seite.

Die stündliche Säuresekretionsleistung in Milliäquivalent pro Stunde (mEq/Std) errechnet sich aus Säurekonzentration und stündlicher Magensaftmenge nach der Formel $x = m/1000 \cdot n$. Dabei bedeuten m = Säurekonzentration in mEq/l (entsprechend $m/1000$ = Säurekonzentration in mEq/ml) und n = stündliche Saftmenge in ml.

Die Tabelle 9 gibt die Mittelwerte bei Versuchs- und Kontrollhunden an.

	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
Versuchstiere	+0,267	-0,034	-0,068	-0,026	-0,024	-0,028
Kontrolltiere	-0,085	-0,009	-0,002	+0,016	+0,028	+0,023

Tabelle 9: Durchschnittliche Sekretionsleistung an freier HCl in mEq/Std bei 25 Versuchs- und 4 Kontrollhunden.

c) Säurekonzentration (Gesamtsäure)

Tabelle 10: Konzentration der Gesamtsäure in mEq/l
bei 25 Versuchs- und 4 Kontrollhunden.

Versuchs- hund Nr.	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
362	-	8,0	14,0	-	-	-
364	-	12,0	12,0	6,0	-	7,0
365	-	17,0	20,0	-	-	-
367	-	10,0	-	-	22,0	-
369	27,0	-	-	-	-	70,0
371	61,0	28,0	-	22,0	45,0	50,0
372	65,0	48,0	32,0	45,0	62,0	64,0
373	22,0	32,0	38,0	-	36,0	-
379	56,0	40,0	50,0	-	-	-
381	25,0	47,5	55,0	45,0	30,0	-
383	55,0	30,0	-	-	-	-
385	27,5	10,0	5,0	10,0	-	-
390	17,5	-	5,0	5,0	7,5	2,5
392	62,5	40,0	20,0	20,0	35,0	-
394	10,0	5,0	-	15,0	20,0	-
395	-	37,5	47,5	20,0	20,0	-
402	40,0	35,0	-	30,0	-	50,0
404	30,0	30,0	-	-	-	-
414	50,0	-	15,0	10,0	10,0	12,5
415	40,0	22,5	30,0	-	-	-
417	10,0	10,0	10,0	-	7,5	7,5
418	77,5	35,0	30,0	40,0	-	-
420	65,0	55,0	50,0	-	-	-
422	35,0	-	5,0	5,0	5,0	17,5
423	65,0	62,5	22,5	-	-	65,0
Kontroll- hund Nr.						
444	10,0	-	-	4,0	30,0	15,0
445	20,0	25,0	27,5	50,0	40,0	40,0
446	5,0	2,5	2,5	10,0	12,5	-
447	22,5	10,0	5,0	7,5	15,0	15,0

Die Gesamtaazidität stellt bei der Magensaftanalyse gegenüber der "freien Salzsäure" den wichtigeren Wert dar. In der Tabelle 10 sind die Einzelergebnisse unserer Versuche zu diesem Punkt aufgeführt. Aus ihnen errechneten sich folgende Mittelwerte:

	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
Versuchstiere	42,0	29,3	25,6	21,0	25,0	34,6
Kontrolltiere	14,4	12,5	11,7	26,9	24,4	23,3

Tabelle 11: Durchschnittliche Konzentration der Gesamtaazidität in mEqu/l bei 25 Versuchs- und 4 Kontrollhunden.

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß bei den Versuchshunden bis zur 12. Stunde ein kontinuierlicher Abfall der Gesamtsäurekonzentration auftrat, etwa bis auf die Hälfte des Ausgangswertes. Gegen Versuchsende machte sich wie bei der freien HCl (Konzentration) eine Steigerung bemerkbar; der Basalwert wurde jedoch nicht mehr erreicht.

Bei den Kontrolltieren war die Tendenz anfänglich ebenfalls sinkend; von der 12. Stunde an fanden wir aber angestiegene Werte, die fast das Doppelte des Basalwertes erreichten.

Die Abbildung 4 zeigt diese Unterschiede.

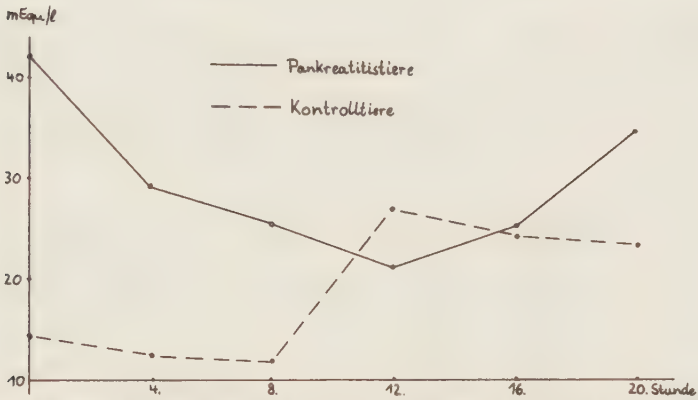


Abbildung 4: Durchschnittliche Konzentration der Gesam-
azidität in mEq/l bei Versuchs- und Kontroll-
tieren.

d) Stündliche Sekretionsleistung (Gesamtsäure)

Tabelle 12: Gesamtsäuresekretion in mEq/Std bei
25 Versuchs- und 4 Kontrollhunden.

Versuchs- hund Nr.	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
362	-	0,160	0,420	-	-	-
364	-	0,336	0,060	0,054	-	0,140
365	-	0,459	0,200	-	-	-
367	-	0,110	-	-	0,414	-
369	0,720	-	-	-	-	0,525
371	0,946	0,056	-	0,110	0,113	0,667
372	1,365	0,096	0,160	0,113	0,233	0,576
373	0,286	0,064	0,109	-	0,135	-
379	1,400	0,050	0,100	-	-	-
381	0,125	0,415	0,275	0,135	0,420	-
383	0,165	0,038	-	-	-	-
385	0,633	0,113	0,031	0,115	-	-
390	0,158	-	0,038	0,005	0,013	0,019
392	0,438	0,070	0,010	0,015	0,026	-
394	0,120	0,018	-	0,030	0,055	-
395	-	0,188	0,451	0,070	0,060	-
402	0,920	0,022	-	0,075	-	0,088
404	0,030	0,075	-	-	-	-
414	1,600	-	0,083	0,040	0,120	0,053
415	0,200	0,169	0,060	-	-	-
417	0,100	0,008	0,008	-	0,023	0,023
418	0,930	0,026	0,110	0,800	-	-
420	0,715	0,138	0,060	-	-	-
422	0,105	-	0,010	0,020	0,010	0,060
423	0,975	0,625	0,160	-	-	0,390

Kontroll-
hund Nr.

444	0,100	-	-	0,080	0,045	0,030
445	0,500	0,200	0,190	0,180	0,200	0,130
446	0,050	0,009	0,005	0,010	0,025	-
447	0,158	0,020	0,020	0,045	0,131	0,101

Die stündliche Gesamtsäuresekretion sank bei 21 von den 25 Tieren ab, nur bei 4 Tieren fanden wir später größere Werte als am Anfang.

Dementsprechend erscheint bei den Durchschnittswerten ein steiler Abfall zu Beginn, dann ein flacheres Absinken und zum Schluß wieder die schon bekannte Zunahme der Sekretionsmenge.

Bei den Kontrollhunden ergibt sich ein fast gerader Kurvenverlauf, nur am Anfang ist ein größeres Absinken zu sehen.

Die Mittelwerte sind in Tabelle 13 und in Abbildung 5 dargestellt.

	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
Versuchstiere	0,597	0,154	0,130	0,066	0,135	0,254
Kontrolltiere	0,202	0,076	0,072	0,079	0,100	0,087

Tabelle 13: Durchschnittliche Gesamtsäuresekretion in mEq/Std bei 25 Versuchs- und 4 Kontrollhunden.

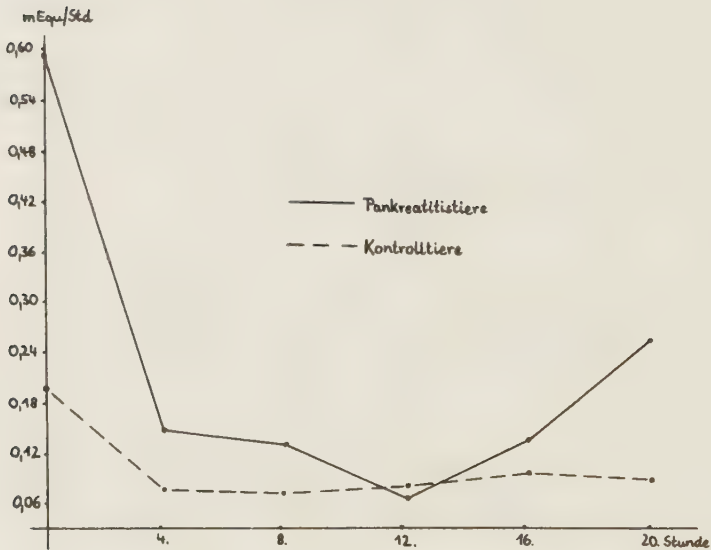


Abbildung 5: Mittelwerte der Gesamtsäuresekretion in mEq/Std bei 25 Versuchs- und 4 Kontrollhunden.

4.) Statistische Auswertung der Sekretionsergebnisse

Hier interessierte zunächst, ob in der Sekretionsleistung der Pankreatitistiere statistisch signifikante Unterschiede gegenüber den Kontrollhunden bestehen.

Als Kriterien dieser Berechnung dienten uns:

- a) die Magensaftmenge,
- b) die Konzentration der Gesamtsäure und
- c) die stündliche Gesamtsäuresekretion.

Die Berechnungen besorgte ein C o m p u t e r (IBM 360/65) des Institutes für Hochenergiephysik der Universität Heidelberg. +)

Das Programm sah dabei folgendermaßen aus:

Wegen der großen Streuung der einzelnen Meßreihen wurden zunächst die Einzelwerte normalisiert, d. h. auf den Mittelwert des individuellen Versuchs bezogen. Von diesen normalisierten Einzelwerten bildete der Computer die Mittelwerte und Varianzen. Er bezog dann die gefundenen Mittelwerte und Varianzen auf den Basalwert = 1 und unterwarf sie einer V a r i a n z a n a l y s e (F-Quotient-Verfahren). Beim Vergleich der einzelnen Gruppen wurde das Verhalten der Magensekretion in Bezug auf die Basalsekretion untersucht.

Bei der Varianzanalyse prüften wir, ob der sog. F-Quotient eine Signifikanzschranke (Q) überschreitet, die durch Irrtumswahrscheinlichkeit, Anzahl der Gruppen und Anzahl der Individuen gegeben war. Bei unserer Berechnung wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0,05$ eingesetzt. Deshalb liegt dort, wo die Signifikanzschranke überschritten wird, eine e i n f a c h e S i g n i f i k a n z vor.

Die Q-Werte entnahmen wir dem Kleinen Lehrbuch der Statistik von HASELOFF und HOFFMANN.

+) An dieser Stelle sei Herrn cand. math. K. Thull für die Durchführung der Berechnungen besonders gedankt.

a) Magensaftmenge

Die Tabelle 14 enthält die Varianzanalyse der stündlich sezernierten Magensaftmenge bei Versuchs- und Kontrolltieren.

	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
Anzahl der Messungen						
Versuch	20	21	18	13	12	10
Kontrolle	4	3	3	4	4	3
F-Quotient	0,00	0,18	0,05	0,48	0,23	1,33
Signifikanzschränke (Q-Wert)						
	4,28	4,28	4,35	4,49	4,55	4,75

Tabelle 14: Magensaftmenge bei Versuchs- und Kontrollhunden; Varianzanalyse.

Der F-Quotient überschreitet zu keinem Zeitpunkt die Signifikanzschränke Q. Das bedeutet, daß die Pankreatitistiere bezüglich ihrer stündlich sezernierten Magensaftmenge keinen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber den Kontrollhunden zeigen.

Dementsprechend weichen in der dazugehörigen graphischen Darstellung die Kurven von Pankreatitis- und Kontrolltieren zu keinem Zeitpunkt deutlich auseinander (Abbildung 6).

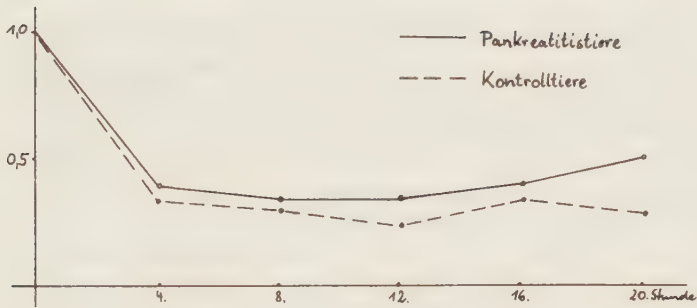


Abbildung 6: Verhalten der stündlichen Magensaftsekretion, bezogen auf einen mittleren Basalwert = 1 bei Pankreatitis- und Kontrolltieren.

b) Konzentration der Gesamtsäure

Die Tabelle 15 zeigt die Varianzanalyse dieser Untersuchung:

	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
Anzahl der Messungen						
Versuch	20	21	18	13	12	11
Kontrolle	4	3	3	4	4	3
F-Quotient	0,00	0,33	0,13	34,47	27,63	4,86
Signifikanzschranke (Q-Wert)						
	4,28	4,28	4,35	4,49	4,55	4,67

Tabelle 15: Gesamtsäurekonzentration bei Versuchs- und Kontrollhunden; Varianzanalyse.

Bei dieser Untersuchung wird die Signifikanzschranke dreimal und zwar zur 12., 16. und 20. Stunde überschritten. Das bedeutet, daß zu diesen Zeiten die Konzentration der Gesamtsäure bei den Pankreatitistieren **s i g n i f i k a n t g e r i n g e r** war als bei den Kontrollhunden. Die Abbildung 7 zeigt das deutlich.

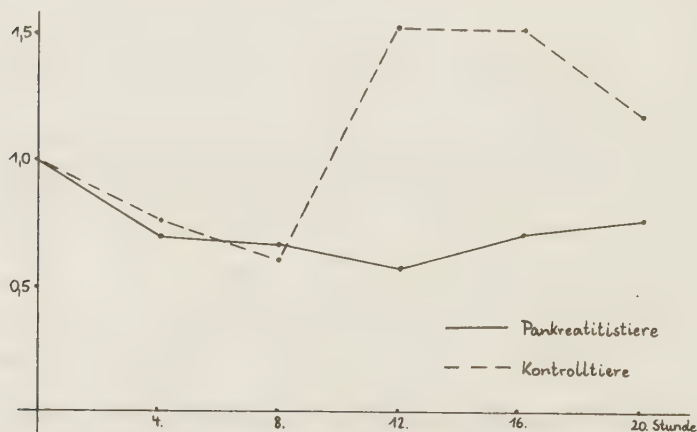


Abbildung 7: Verhalten der Gesamtsäurekonzentration, bezogen auf einen mittleren Basalwert = 1 bei Pankreatitis- und Kontrolltieren.

Von der 12. Stunde ab sind die beiden Kurven deutlich voneinander getrennt. Die Werte der Kontrollhunde liegen weit über denen der Versuchshunde. Sie zeigen die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen an.

c) Stündliche Sekretionsleistung - Gesamtsäure

In der Tabelle 16 werden die stündlichen Sekretionswerte der Gesamtsäure bei Pankreatitis- und Kontrollhunden miteinander verglichen:

	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
Anzahl der Messungen						
Versuch	20	21	18	13	12	10
Kontrolle	4	3	3	4	4	3
F-Quotient	0,00	0,06	0,02	3,79	4,84	0,00
Signifikanzschränke (Q-Wert)	4,28	4,28	4,35	4,49	4,55	4,75

Tabelle 16: Gesamtsäuresekretionsleistung bei Versuchs- und Kontrollhunden; Varianzanalyse.

Dabei ergibt sich nur ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen und zwar zur 16. Stunde. Zu diesem Zeitpunkt ist der F-Quotient größer als der Q-Wert.

Dieses Ergebnis besagt, daß die Sekretionsleistung der Pankreatitistiere nach 16 Stunden **s i g n i f i k a n t g e r i n g e r** war als die der Kontrollhunde.

In der Abbildung 8 ist dieses Ergebnis graphisch dargestellt.

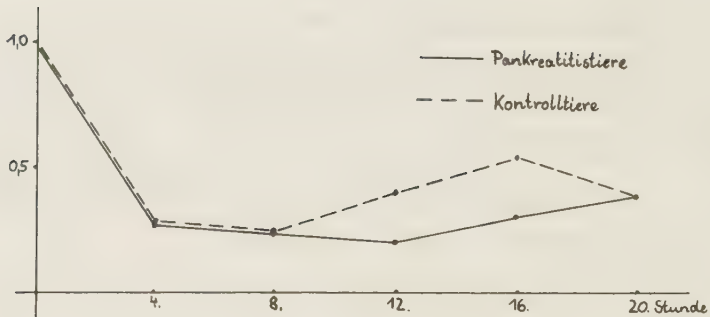


Abbildung 8: Verhalten der stündlichen Gesamtsäure-Sekretionsleistung, bezogen auf einen mittleren Basalwert = 1 bei Pankreatitis- und Kontrolltieren.

Nur zur 16. Stunde ist der Abstand der beiden Kurven groß genug, um eine Signifikanz auszudrücken. Dabei liegt der Wert der Kontrolltiere wieder über dem der Versuchshunde. Die Kontrolltiere hatten somit eine größere stündliche Säureausschüttung als die Pankreatitistiere.

IV Magenschleimhaut

1.) Einteilung der Schleimhautbefunde

Wie eingangs erwähnt, ordneten wir die makroskopisch sichtbaren Schleimhautläsionen vier Schweregraden zu.

Unsere 25 Pankreatitistiere ließen sich bei der Obduktion folgendermaßen auf die einzelnen Gruppen aufteilen:

Gruppe 1	6 Hunde
Gruppe 2	11 Hunde
Gruppe 3	5 Hunde
Gruppe 4	3 Hunde

Bei 19 Tieren also (Gruppen 2, 3, 4), das sind 76 %, fand sich ein makroskopisch faßbares Substrat an der Magenschleimhaut.

Bei den Kontrolltieren lagen nur negative Befunde vor (Gruppe 1).

Praktisch alle Mägen der Pankreatitistiere, also auch die der Gruppe 1, wiesen größere oder kleinere blasse Schleimhautbezirke auf, die auf eine lokale Ischämie hindeuteten.

2.) Vergleich der Schleimhautläsionen mit der mittleren Überlebenszeit

Die durchschnittliche Überlebenszeit bei der Gruppe ohne Läsionen (1) betrug 17,7 Stunden.

Aus der 2. Gruppe verstarb ein Tier bereits 2 Stunden nach Versuchsbeginn. Wenn dieses ausgeklammert wird, ergibt sich eine Durchschnittsüberlebenszeit von 17,0 Stunden.

Die 3. Gruppe brachte es nur auf 16,6 Stunden.

Die drei Hunde der Gruppe 4 überlebten im Schnitt 18,0 Stunden.

Abgesehen von der 4. Gruppe scheinen unsere Ergebnisse auf einen direkten Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und Magenschleimhautläsionen hinzudeuten: J e k ü r z e r d i e Ü b e r l e b e n s z e i t , u m s o m a s s i - v e r d i e S c h l e i m h a u t d e f e k t e .

3.) Magenschleimhautbefund im Vergleich zum Hämatokrit

Während sich keine Beziehungen zwischen Schleimhautveränderungen und arteriellem Blutdruck sowie zirkulierendem Blutvolumen herausarbeiten ließen, lieferte der Vergleich mit dem t e r m i n a l e n H ä m a t o k r i t w e r t folgendes Ergebnis:

Die jeweils letzten Hämatokritbestimmungen vor dem Tode ergaben bei den vier Gruppen folgende Mittelwerte:

Gruppe 1	61 %
Gruppe 2	62 %
Gruppe 3	64 %
Gruppe 4	68 %

Zwar sind innerhalb der ersten drei Gruppen keine sehr deutlichen Abstände festzustellen, es läßt sich jedoch trotzdem eine eindeutig steigende Tendenz ablesen. Das bedeutet, daß mit z u n e h m e n d e r B l u t e i n d i c k u n g auch m a s s i v e r e S c h l e i m h a u t l ä s i o n e n zu erwarten waren.

4.) Magenschleimhautläsionen im Vergleich zur Magen- sekretion (statistische Auswertung)

Aus technischen Gründen wurden für diese statistische Berechnung die beiden ersten Gruppen, also die Tiere mit keinen und die mit nur geringen Schleimhautdefekten, zusammengefaßt (negativer Schleimhautbefund) und den ebenfalls zusammengelegten Gruppen 3 und 4 gegenübergestellt (positiver Schleimhautbefund).

Hinsichtlich der M a g e n s a f t m e n g e und der stündlichen S ä u r e m e n g e ergaben sich k e i n e s t a t i s t i s c h s i g n i f i k a n t e n E r g e b n i s s e . Deshalb wird auch auf die tabellarische Darstellung der Varianzanalysen verzichtet.

Der Vergleich zwischen Schleimhautläsionen und G e s a m t - s ä u r e - K o n z e n t r a t i o n lieferte dagegen e i n e n s i g n i f i k a n t e n W e r t .

Die Varianzanalyse ist in der Tabelle 17 wiedergegeben.

	Basal	4.	8.	12.	16.	20. Stunde
Anzahl der Befunde						
positiv	7	6	8	6	6	5
negativ	13	15	10	7	6	6
F-Quotient						
	0,00	0,32	0,26	0,19	1,31	24,72
Signifikanzschranke (Q-Wert)						
	4,38	4,35	4,45	4,75	4,85	4,96

Tabelle 17: Vergleich der Gesamtsäurekonzentration bei Tieren mit positivem und mit negativem Schleimhautbefund; Varianzanalyse.

Zur 20. S t u n d e übersteigt der F-Quotient die Signifikanzschranke, zeigt also einen statistisch s i g n i - f i k a n t e n U n t e r s c h i e d a n .

Das bedeutet nach unseren Ergebnissen, daß zu diesem Zeitpunkt bei den Tieren mit g e r i n g e r S a l z s ä u r e - k o n z e n t r a t i o n h ä u f i g e r S c h l e i m - h a u t d e f e k t e auftraten als bei den Hunden, deren Säurekonzentration höher lag.

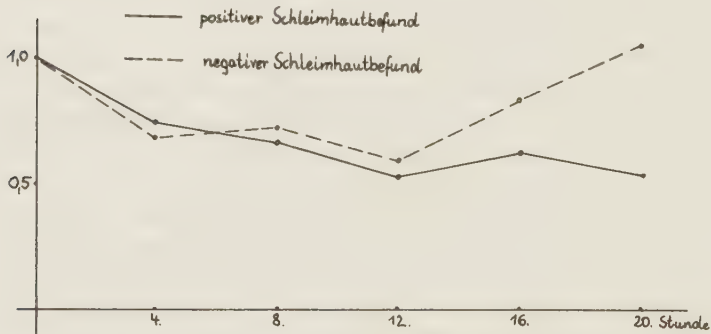


Abbildung 9 : Vergleich der Säurekonzentration bei den Tieren mit positivem und mit negativem Schleimhautbefund.

In der Abbildung 9 ist zur 20. Stunde ein deutliches Auseinanderweichen der beiden Kurven zu erkennen. Die Kurve der Tiere mit positivem Schleimhautbefund liegt von der 8. Stunde an unter derjenigen der Hunde mit negativem Bild. Das bedeutet, daß die Säurekonzentration des Magensaftes bei den Tieren mit negativem Befund ab der 8. Stunde durchschnittlich höher war als bei der anderen Gruppe. Aber nur nach 20 Stunden ist der Unterschied signifikant.

Vielleicht sollten wir dieses Ergebnis besser folgendermaßen interpretieren:

Die Tiere, die zur 20. Stunde noch in der Lage waren, einen höherkonzentrierten Magensaft zu produzieren, wiesen eine weniger geschädigte Schleimhaut auf. Das ist aber nur so zu erklären, daß die Widerstandskraft der Schleimhaut ebenso wie ihre Sekretionsleistung bei diesen Tieren noch nicht wesentlich beeinträchtigt war. Bei den Hunden mit geringerer Sekretionsleistung war auch die Widerstandskraft der Schleimhaut soweit vermindert, daß sichtbare Läsionen auftraten.

D I S K U S S I O N

I Kreislauf

Die experimentell erzeugte akute Pankreatitis stellte einen schweren Eingriff in die bestehenden physiologischen Verhältnisse des Organismus dar. Das äußerte sich besonders am Kreislauf der Versuchstiere. Schon kurz nach Versuchsanfang begann der arterielle Blutdruck zu sinken. 14 Tiere starben bereits vor der angestrebten 20-Stunden-Grenze an Kreislaufversagen. GRÖZINGER und ARTZ (1964) führen diese Tatsache zurück auf "die Aktivierung von gefäßwirksamen Substanzen, die bei der Entstehung des bei der akuten Pankreatitis zu beobachtenden Schockgeschehens von Bedeutung sind". ENCKE und Mitarbeiter (1966) berichten von der "hypozirkulatorischen KreislaufEinstellung" bei experimenteller Pankreatitis. LEUBNER und GSCHNITZER (1968) bezeichnen die Blutdruckänderungen bei der akuten Pankreatitis des Menschen sogar als Blutdrucksturz.

Das akute Schockgeschehen ist gekennzeichnet durch die Zentralisation, d. h. Bereitstellung des vorhandenen Blutes für die lebenswichtigen Organe. Das bedeutet aber unter anderem eine Abnahme der Durchblutung im Splanchnicusgebiet.

Die daraus resultierende Minderdurchblutung der Abdominalorgane wird noch verstärkt durch die in unseren Versuchen festgestellte Verminderung des Blutvolumens und die gleichzeitig zunehmende Bluteindickung.

So führen drei verschiedene Mechanismen zu einer Verminderung der Schleimhautdurchblutung im Magen-Darm-Trakt, dem Objekt unserer Untersuchungen:

- 1.) die Zentralisation des Kreislaufes,
- 2.) die Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens und
- 3.) die Eindickung des Blutes.

Unmittelbare Folge davon war das Auftreten von ischämischen Schleimhautbezirken.

II Magensekretion

Die von uns ermittelten Basalwerte liegen über den Durchschnittswerten, die von NECHELES und OLSON (1942) angegeben wurden. Allerdings verwendeten diese Autoren kleinere Tiere. Bei ihnen lagen die stündlichen Werte für Magensaftmenge zwischen 0 und 10 ml, freie Salzsäure wurde nicht gefunden, und die Gesamtazidität lag zwischen 10 und 20 Milliäquivalent pro Liter.

Unsere Ergebnisse besagen, daß Magensaftmenge, Säuregrad, Säurekonzentration und Säuremenge bei der experimentellen akuten Pankreatitis deutlich abnehmen. Bei Säurekonzentration und stündlicher Säuremenge ließen sich statistisch signifikante Unterschiede gegenüber den Kontrollhunden herausarbeiten.

Diese Resultate entsprechen den Ergebnissen klinischer Untersuchungen von BANK, MARKS und GROLL (1966), die praktisch bei all ihren Patienten mit verschiedenen Pankreaserkrankungen eine geringere Magensäureproduktion feststellten als bei gesunden Menschen. KRAVETZ und SPIRO (1965) fanden bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ebenfalls eine verminderte Magensekretion.

Experimentelle Ergebnisse liegen zu diesem Thema kaum vor. MASON und Mitarbeiter (1963) veröffentlichten die Resultate von Versuchen, bei denen durch Einspritzung von Galleflüssigkeit in den Pankreasgang und anschließende Ligatur eine akute Pankreatitis bei Hunden erzeugt wurde. Sie erhielten dabei einen deutlichen Anstieg der Sekretion in Heidenhain'schen Taschen. Dieses Ergebnis konnten wir in unseren Versuchen also nicht bestätigen.

Auch eine einfache Pankreasgangligatur führt zu einem Anstieg der Magensekretion. Darüber berichten GREENLEE und Mitarbeiter (1961), ELLIOTT und Mitarbeiter (1961) und CHEY und LORBER (1967).

Bei diesen Experimenten wird das exokrine Pankreas ausgeschaltet. Es fehlen aber der Faktor der Pankreasentzündung und der ausgeprägte Schockzustand. Sie lassen sich nicht durch eine einfache Pankreasgangligatur auslösen (WANKE 1968). Insofern sind diese Ergebnisse nicht mit unseren Versuchen zu vergleichen, möglicherweise eher mit denen von MASON et al., deren Methode offensichtlich keine derart akute Pankreatitis erzeugte, wie es in unseren Experimenten der Fall war. Immerhin überlebten diese Tiere mehrere Tage, die kürzeste Überlebenszeit war 48 Stunden.

III Schleimhautveränderungen

Mehr als drei Viertel unserer Pankreatitistiere boten bei Versuchsende an der Magenschleimhaut makroskopisch sichtbare Läsionen. Bei nahezu allen Hunden fanden wir zusätzlich auch ischämische Bezirke in der Schleimhaut. Die akute Pankreatitis war demnach gut als Schockmodell zu gebrauchen.

Ein Vergleich der Schleimhautdefekte mit der Überlebenszeit zeigte, daß die Läsionen umso intensiver auftraten, je kürzer die durchschnittliche Überlebenszeit war. Da aber die Überlebenszeit als direkter Gradmesser der Schocktiefe zu werten ist, kann gesagt werden, daß mit der Schwere des Schockzustandes auch die Schleimhautschädigung massiver wird.

Die Untersuchung der Hämatokritwerte ergab, daß die Schleimhaut umso schwerer in Mitleidenschaft gezogen wird, je mehr das Blut eingedickt ist.

Diese beiden Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Durchblutungsverhältnisse der Magenschleimhaut die wesentliche Rolle bei der Entstehung von Stressulcera spielen.

Dafür spricht auch der statistische Vergleich zwischen der Magensekretion und den Magenschleimhautläsionen, wenn man eine direkte Abhängigkeit zwischen Schleimhautdurchblutung und Sekretionsleistung zugrunde legt. Hierbei ergab sich ein statistisch signifikanter Wert, der sogar die Bedeutung der Magensäure für die Stressulcus-Genese ablehnt. Er besagt, daß bei allen Tieren, die zur 20. Stunde eine hohe Säurekonzentration im Magensaft aufwiesen, seltener Schleimhautdefekte zu finden waren als bei den Hunden, deren Magensekret weniger Salzsäure enthielt.

Besser erscheint eine andere Interpretation dieses Ergebnisses:

War die Magenschleimhaut noch in der Lage, einigermaßen hohe Säurekonzentrationen liefern zu können, dann war sie auch in ihrer Widerstandskraft kaum wesentlich beeinträchtigt.

Sekretionsleistung und Widerstandskraft der Magenschleimhaut scheinen so in enger Beziehung zueinander zu stehen.

Nach unseren Ergebnissen dürfte deshalb im Mittelpunkt der Entstehung von Schleimhautläsionen im Schock und in schockähnlichen Situationen nicht die Magensäure, sondern die Verminderung der Durchblutung der Magenmucosa stehen.

Sie wird ausgelöst durch drei Mechanismen, den absinkenden Blutdruck, das abnehmende zirkulierende Blutvolumen und die zunehmende Bluteindickung. Mit der Dauer des Schockzustandes spielen dann sicherlich noch andere Faktoren eine Rolle, von denen nur Stoffwechselprodukte und nachlassende Herzleistung hier erwähnt sein sollen.

Die Folge dieser ungenügenden Blutversorgung ist eine lokale Ischämie, wie wir sie in Form der ischämischen Schleimhautbezirke zu Gesicht bekamen.

Dauert dieser Zustand längere Zeit an, so kommt es in diesen Gebieten zu Nekrosen und Gefäßwand-schädigungen. Sie sind es, die dann bei der Obduktion als Schleimhautblutungen und Schleimhautdefekte imponieren.

Es ist anzunehmen, daß auch die a g g r e s s i v
w i r k s a m e n M e c h a n i s m e n dabei eine
Rolle spielen. Unsere Versuche ergaben zwar, daß die
Magensäureproduktion im Pankreatitisschock nachläßt.
Aber es ist einleuchtend, daß ein Magensekret mit ge-
ringerer Aggressivität auch dann eine verhängnisvolle
Wirkung hat, wenn es auf eine in ihrer Widerstandskraft
geschädigte Mucosa einwirkt.

Die S c h w ä c h u n g d e r D e f e n s i v -
m e c h a n i s m e n steht nach unseren Ergebnissen
also i m Z e n t r u m d e r S c h o c k u l c u s -
G e n e s e . Die A g g r e s s i v m e c h a n i s m e n ,
die zwar ebenfalls abgeschwächt werden, gewinnen dann ein
r e l a t i v e s Ü b e r g e w i c h t . Die ischämisch
geschädigte Schleimhaut ist dann ihrer destruirenden
Aktivität schutzlos preisgegeben.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 25 Bastardhunden wurde durch Einspritzung von Lipofundin in den Pankreasgang und anschließende Ligatur desselben eine akute Pankreatitis erzeugt, die als Schockmodell diente.

Die Bestimmung von Pulsfrequenz, Blutdruck, Blutvolumen und Hämatokrit über 20 Stunden ließ eine Beurteilung der Kreislaufverhältnisse zu.

Zu Beginn unserer Versuche unterbanden wir den Pylorus und konnten so über eine transösophageale Magensonde das Magensekret ohne Verlust absaugen. In ihm wurden Saftmenge, pH-Wert, Säurekonzentration und Säuremenge bestimmt.

Alle Messungen erfolgten jeweils vierstündig, die Basalsekretion wurde über eine Stunde gemessen.

Nach 20 Stunden töteten wir die überlebenden Tiere und obduzierten sie sofort. Dabei achteten wir besonders auf die Veränderungen der Magenschleimhaut.

Fünf Kontrollhunde mit Pylorusligatur aber ohne Pankreatitis dienten uns zum Vergleich.

Dabei kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

- 1.) Bei den meisten Pankreatitistieren verschlechterten sich die Kreislaufverhältnisse rasch: Der arterielle Blutdruck sank, das Blutvolumen fiel und der Hämatokrit stieg an. 14 von den 25 Hunden starben vor der angestrebten Zeit von 20 Stunden. Alle 5 Kontrolltiere überlebten diese Zeitspanne.
- 2.) Die Magensaftmenge nahm ab und der pH-Wert stieg an. Dementsprechend fanden sich bei der Titration der Magensäure fallende Ergebnisse für Säurekonzentration und stündliche Sekretionsleistung. Die statistische Auswertung lieferte dabei zum Teil signifikante Unterschiede gegenüber den Kontrollhunden.
- 3.) Bei 19 Pankreatitistieren sahen wir bei der Obduktion Magenschleimhautläsionen in unterschiedlicher Ausprägung. Daneben waren bei allen Tieren ischämische Schleimhautbezirke zu erkennen.
- 4.) Ein Vergleich der Läsionen mit der Überlebenszeit ergab, daß die Schädigungen umso deutlicher waren, je kürzer die Tiere überlebten, bzw. je schwerer der Schockzustand war.
- 5.) Auch eine terminale Hämokonzentration machte sich in massiveren Schleimhautdefekten bemerkbar.

6.) Der statistische Vergleich zwischen Läsionen und Magensekretion ergab nur einen signifikanten Wert. Er besagt, daß eine hohe Säurekonzentration zur 20. Stunde seltener Schleimhautschäden mit sich brachte als ein niedriger Wert.

Nicht eine gesteigerte Magensäureproduktion, sondern die verminderte Schleimhautdurchblutung im Schock und die damit verbundene herabgesetzte Widerstandskraft dürften die unmittelbaren Ursachen für die Entstehung von stressbedingten Schleimhautläsionen sein. Erst in zweiter Linie ist an die schädigende Wirkung der Salzsäure zu denken.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 BANK, S., MARKS, I.N., GROLL, A. Gastric Acid Secretion in
Pancreatic Disease.
Gastroenterology 51, 649 (1966)
- 2 BERGENTZ, S.E. Intestinale Faktoren im Schock.
Langenbeck's Arch. Klim. Chir.
319, 890 (1967)
- 3 BILLROTH, T. Über Duodenalgeschwüre bei
Septicaemie.
Wiener med. Wschr. 17, 705 (1867)
- 4 CHEY, W.Y., LORBER, S.H. Influence of Pancreas on Gastric
Secretion in Dogs.
Am. J. Physiol. 212, 252 (1967)
- 5 CURLING, T.B. On Acute Ulceration of the
Duodenum in Cases of Burn.
Trans. Roy. med.-chir. Soc.
(London) 25 (1842), 260
- 6 CUSHING, H. Peptic Ulcers and the Interbrain.
Surg. Gynec. Obstet. 55, 1 (1932)
- 7 DOERR, W., DIEZEL, P.B., GRÖZINGER, K.H.,
LASCH, H.G., NAGEL, W., ROSSNER, J.A.,
WANKE, M., WILLIG, F. Pathogenese der experimentellen
autodigestiven Pankreatitis.
Klin. Wschr. 43, 125 (1965)
- 8 ELLIOTT, D.W., TAFT, D.A., PASSARO, E.,
ZOLLINGER, R.M. Pancreatic Influences on Gastric
Secretions.
Surgery 50, 126 (1961)

- 9 ENCKE, A., SCHIMPF, K., Veränderungen der Blutgerinnung
KOMMERELL, B., bei der akuten experimentellen
GRÖZINGER, K.H., Pankreatitis des Hundes.
GILSDORF, H., WANKE, M.,
LASCH, H.G. Klin. Wschr. 44, 90 (1966)
- 10 v. GERSTENBERGK, L., Niedrigdosierte Vitamin A -
BÜSING, M., SEUFERT, R.M., Behandlung zur Streßulcus-
DOERTENBACH, J., prophylaxe beim Schwein.
HOTTENROTT, CH. Langenbeck's Arch. Chir. Suppl.
Chir. Forum 1976-CFEKA 7 224 (1976)
- 11 GOLDMAN, H., Pathogenesis of Acute Gastric
ROSOFF, C.B. Stress Ulcers.
Am. J. Path. 52, 227 (1968)
- 12 GRAY, S.J., Chronic Stress and Peptic Ulcer.
BENSON, J.A., Jr.,
REIFENSTEIN, R.W.,
SPIRO, H.M. J.A.M.A. 147, 1529 (1951)
- 13 GRAY, S.J., RAMSEY, C., The Significance of Hormonal
REIFENSTEIN, R.W., Factors in the Pathogenesis of
BENSON, J.A., Jr. Peptic Ulcer.
Gastroenterology 25, 156 (1953)
- 14 GREENLEE, H.B., Total Pancreatic Duct Ligation.
JOHNSON, A.N., Jr.,
NELSEN, T.S.,
DRAGSTEDT, L.R. Arch. Surg. 83, 877 (1961)

- 15 GRÖZINGER, K.H. Experimentelle Untersuchungen zur Hemmkörpertherapie der akuten Pankreatitis. Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg (1967)
- 16 GRÖZINGER, K.H., ARTZ, C.P. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der Pankreatitis mit dem Fermentinhibitor Trasylol. Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 305, 150 (1964)
- 17 HALLER, J.D., PENA, C., DARGAN, E.L. Massive Upper-Gastrointestinal Hemorrhage Due to Pancreatitis. Arch. Surg. 93, 567 (1966)
- 18 HARKINS, H.N. Acute Ulcer of Duodenum (Curling's Ulcer) as a Complication of Burns: Relation to Sepsis. Surgery 3, 608 (1938)
- 19 HASELOFF, O.W., HOFFMANN, H.J. Kleines Lehrbuch der Statistik. de Gruyter-Verlag, Berlin (1968)
- 20 JENNY, M., TRÄBERT, E., BIRCHER, J., AKOVBIAITZ, A. Das akute postoperative gastroduodenale Stressulcus. Schweiz. med. Wschr. 98, 1507 (1968)
- 21 KOLIG, G., JUNGHANN, K. Klinische Untersuchungen zur Frage der schockbedingten Resistenzminderung der Magenschleimhaut beim akuten postoperativen und posttraumatischen Ulkus.

Modern Gastroenterology VIIIth
International Congress of Gastro-
enterology, July 1968, Prag
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart-
New York (1969), Seite 272

- 22 KONRAD, R.M., BERNDT, V. Perforation von postoperativen Streß-Ulcera.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 2053
- 23 KONRAD, R.M., WEDELL, J. Das akute postoperative Magen-Duodenalgeschwür.
Dtsch. med. Wschr. 89, 616 (1964)
- 24 KRAVETZ, R.E., SPIRO, H.M. Gastric Secretion in Chronic Pancreatitis.
Ann. Intern. Med. 63, 776 (1965)
- 25 LEUBNER, H., GSCHNITZER, F. Magen-Darm-Blutungen bei Pankreatitis.
Chirurg 39, 312 (1968)
- 26 MAC DONALD, A.S., STEELE, B.J., BOTTOMLEY, M.G. Treatment of Stress-induced upper Gastrointestinal Haemorrhage with Metiamide.
Lancet, Jan. 10, 68 (1976)
- 27 MARKS, I.N., BANK, S., LOUW, I.N., FARMAN, J. Peptic Ulceration and Gastrointestinal Bleeding in Pancreatitis.
GUT 8, 253 (1967)
- 28 MASON, G.R., EIGENBRODT, E.H., OBERHELMAN, H.A., Jr., NELSEN, T.S. Gastric Hypersecretion Following Pancreatitis.
Surgery 54, 604 (1963)

- 29 MENGUY, R. Vortrag auf der 29. Klinischen Tagung der American Medical Association, Honolulu, 30. Nov. - 5. Dez. 1975
entnommen aus:
Praxiskurier 3 S. 4 21. Jan. 1976
- 30 MENGUY, R.,
MASTERS, Y.F. Effect of Cortisone on Mucoprotein Secretion by Gastric Antrum of Dogs: Pathogenesis of Steroid Ulcer.
Surgery, 54, 19 (1963)
- 31 MERKEL, H. Über experimentelle Erzeugung akuter und chronischer peptischer Magenschleimhautveränderungen durch Histamin.
Beitr. Path. Anat. 106,223 (1942)
- 32 MÜLLER, E., SAILER, R.,
KREMER, K. Das akute gastro-duodenale Stress-Ulkus in der Chirurgie.
Dt. med. Wschr. 92, 516 (1967)
- 33 NECHELES, H.,
OLSON, W.H. Experimental Investigation of Gastrointestinal Secretions and Motility Following Burns and their Relation to Ulcer.
Surgery 11, 751 (1942)
- 34 PENNER, A.,
BERNHEIM, A.J. Acute Postoperative Esophageal, Gastric and Duodenal Ulcerations; A Further Study of the Pathologic Changes in Shock.
Arch. Path. 28, 129 (1939)

- 35 PAXTON, I.R.,
PAYNE, I.H. Acute Pancreatitis: A Statistical Review of 307 Established Cases of Acute Pancreatitis. Surg. Gynec. Obstet. 86, 69 (1948)
- 36 RÄSÄNEN, T. A Mucosal Bleeding Mechanism in the upper Part of the Gastro-intestinal Tract. Gastroenterology 44, 168 (1963)
- 37 RAUH, W. Pepsinsekretion und akute Magenschleimhautläsionen bei Hunden mit experimenteller akuter Pankreatitis. Inauguraldissertation, Med. Fak. der Universität Heidelberg, 1970
- 38 REIN, H.,
SCHNEIDER, M. Physiologie des Menschen S. 567 Springer-Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg 1960
- 39 ROBB, H.J. The Role of Micro-embolism in the Production of Irreversible Shock. Ann. Surg. 158, 685 (1963)
- 40 ROKITANSKY, C. Handbuch der Pathologischen Anatomie Band 3, S. 189 Verlag Braumüller und Seidel, Wien (1842)
- 41 RUPPIN, H. Neues und Wiederentdecktes in der Ulkustherapie. Dtsch. Ärzteblatt 33, 2025 (1977)

- 42 SANDRITTER, W., Pathologic Aspects of Shock.
LASCH, H.G. Meth. Achievements Exp. Path. 3,
86 (1967)
- 43 SCHATTENFROH, C. Das Stress-Ulcus, Klinik und
Begutachtung.
Chirurg 37, 338 (1966)
- 44 SELECTA Hoffnung für Streßulkus-Patienten.
Internationales Somatotropin-
Symposion, München, 1975
Kongressbericht
Selecta 28, 2499 (1975)
- 45 SELYE, H. The Physiology and Pathology
of Exposure to Stress.
Montreal: Acta Inc. (1950)
- 46 SHAY, H., SUN, D.C.H. Etiology and Pathology of
Gastic and Duodenal Ulcer.
In: BOCKUS, H.L.: Gastroentero-
logy, W.B. Saunders Company,
Philadelphia and London, 2nd
edition, Vol. I (1966)
- 47 SHERMAN, J.L., Hypoxia of Vascular Origin in
PALMER, E.D. the Development of Gastroduo-
denal Ulcer Disease.
In: Pathophysiology of Peptic
Ulcer ed. by S.C. Skoryna
J.B. Lippincott Co. Phila-
delphia (1963)

- 48 SINGH, G.H., SHARMA, I.N., Pathogenesis of Gastric
KAR, K. Ulceration Produced under
Stress.
J. Path. Bact. 94, 375 (1967)
- 49 SPIRGI, E., Über 58 Fälle von Stressulcera.
ROSETTI, M. Helvetica Chir. Acta 35, 44
(1968)
- 50 STASTNA, R., Zaludecny sekrece pepticky vred
BEIBLOVA, O. U zanetlivich onemocneni
pankreatu.
(Gastric Secretion and Peptic
Ulcer in Inflammatory Condi-
tions of the Pancreas)
Cesk. Gastroent. Vyz. 22,
(1968) 6:391
- 51 TOEPFER, G. Hoppe-Seyler's Z. physiolog.
Chem. 19, 104 (1894)
- 52 TURPINI, R., The Nature and Mechanism of the
STEFANINI, M. Hemostatic Breakdown in the
Course of Experimental Hemorrhagic Shock.
J. Clin. Invest. 38, 53 (1959)
- 53 WANKE, M. Experimentelle Pankreatitis.
Thieme-Verlag (1968)
- 54 WENSE, G. Schock als Ursache postoperati-
ver Erkrankungen.
Chirurg 39, 451 (1968)

- 55 WILSON, W.C. Extensive Burns and Scalds.
Edinburgh M.J. 52, 177 (1935)
- 56 WINTROBE, M.M. Clinical Hematology.
Lea and Febinger, 3. Aufl.,
S. 59, Philadelphia (1952)
- 57 " X " Stress and Gastro-intestinal
Hemorrhage.
Brit. Med. J. Vol. I, 1140
(1965)

Ich danke allen, die beim Zustandekommen dieser Arbeit mitgewirkt haben, insbesondere

Herrn Professor Dr. W. DRESSLER, Stadtkrankenhaus Hof, meinem langjährigen Lehrmeister, für die spontane Übernahme des Referates,

Herrn Professor Dr. F. LINDER, für die Möglichkeit, die Versuche an der Chirurgischen Klinik Heidelberg durchführen zu können,

Herrn Privatdozent Dr. G. KOLIG und Herrn Privatdozent Dr. M. WANKE für die Erteilung des Themas und die Ratschläge bei der Durchführung der Experimente und der Fertigstellung der Arbeit,

Herrn Dr. K. MAURER für seinen freundlichen Rat bei der Durchführung der Laborarbeiten.

LEBENS LAUF

Am 29. September 1944 wurde ich, Dietmar Manfred Maria Steffke, als fünftes Kind der Bauersleute Franz und Marie Steffke, geb. Teichmann, in Stachenwald, Kreis Neutitschein/Sudetenland geboren.

Nach der Flucht 1946 kam meine Familie in den Landkreis Hof in Bayern. Von 1950 bis 1955 besuchte ich die Volksschule und trat dann in das humanistische Jean-Paul-Gymnasium Hof über. 1964 legte ich an dieser Schule das Abitur ab.

Vom Wintersemester 1964/65 an studierte ich an der Universität Heidelberg Medizin, bestand im April 1967 die ärztliche Vorprüfung und legte am 15. Juni 1970 die ärztliche Prüfung erfolgreich ab.

Vom 1. Oktober 1970 an leistete ich meine Medizinalassistentenzeit an der chirurgischen und medizinischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Hof ab. Nach meiner Approbation am 15. Oktober 1971 wurde ich als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des gleichen Krankenhauses angestellt, wo ich die Ausbildung zum Facharzt anstrebe.

Vom 1. Juli 1972 bis zum 30. September 1973 leistete ich meinen Grundwehrdienst als Stabsarzt in München und Bayreuth ab.

Ich bin seit dem 17. April 1971 verheiratet und habe zwei Kinder.

Hof, im Dezember 1977

